Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. E. Wollheim

Die klinische Wertigkeit des kapillären Blutammoniakgehaltes nach oraler Ammoniumbelastung bei Leberkrankheiten mit und ohne porto-cavale Kollateralkreisläufe

Vergleich der Ammoniumbelastung mit Bromthalein-Retention, Prothrombinzeit und laparoskopischer Splenoportographie

INAUGURAL-DISSERTATION
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Günter Lazarus
aus Würzburg

Würzburg 1970

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. E. Wollheim

Die klinische Wertigkeit des kapillären Blutammoniakgehaltes nach oraler Ammoniumbelastung bei Leberkrankheiten mit und ohne porto-cavale Kollateralkreisläufe

Vergleich der Ammoniumbelastung mit Bromthalein-Retention, Prothrombinzeit und laparoskopischer Splenoportographie

INAUGURAL-DISSERTATION
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Günter Lazarus
aus Würzburg

Würzburg 1970

Referent: Prof. Dr. med. W. Schmitt

Korreferent: Prof. Dr. med. E. Wollheim

Tag der Promotion:

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
A. Einleitung		1
I.	Am Ammoniakstoffwechsel beteiligte Organe	1
	1. Ammoniakentstehung	1
	2. Ammoniakentgiftung	2
II.	Die Stellung der Ammoniakentgiftung im intermediären Stoffwechsel	3
III.	Die Ammoniumbestimmung als hepatologische Untersuchungsmethode	4
IV.	Die Ammoniumbelastung als hepatologische Untersuchungsmethode	6
B. Fragestellung		7
C. Methodik		8
I.	Ammoniumbestimmung	8
II.	Ammoniumbelastung	12
III.	Ammoniumbelastung nach "Rocmaline" (R)	13
IV.	Vergleichende Untersuchungen	13
D. Patientengut		14
E. Ergebnisse und Diskussion		17
1. Normalwerte		17
2. Nüchternwerte bei Leberzirrhosen mit porto-cavalen Kollateralkreisläufen		18
3. Ammoniumbelastungen		19
4. Vergleich der Ergebnisse von Ammoniumbelastung und Splenoportographie		29
5. Aussagekraft der Nüchternwerte		37
6. Ammoniumbelastung und Bromthalein-Retention		39
7. Ammoniumbelastung und Prothrombinzeit		41
8. Ammoniumbelastung nach Prämedikation mit Arginin-Äpfelsäure		41
F. Zusammenfassung		47
Literaturverzeichnis		I

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543527_0036

A. EINLEITUNG

I. AM AMMONIAKSTOFFWECHSEL BETEILIGTE ORGANE

1. Ammoniakentstehung

Das Vorhandensein von freiem Ammoniak bzw. freien Ammoniumionen im Plasma kann heute als gesichert gelten (5, 40). Die wichtigsten Entstehungsorte des Plasmaammoniaks sind die Nieren und der Darm.

Niere:

Seit langem ist bekannt, daß die Ammoniakkonzentration in der Nierenvene gegenüber der Nierenarterie erhöht ist (34, 43). Dem in der Niere gebildeten Ammoniak, das aus Glutamin stammt (59), kommt eine wesentliche Bedeutung bei der Ausscheidung von Säureüberschüssen durch die Nieren zu (33). Die im Harn ausgeschiedene Menge von Ammonium-Ionen ist abhängig vom pH-Wert des Urins. Eine Alkalisierung des Harns durch den Carboanhydrase-Inhibitor Azetazolamid führt zu einer Verminderung der Ammoniumausscheidung im Harn zugunsten einer vermehrten NH_3-Abgabe in das Blut (45).

Darm:

1912 ermittelten Folin und Denis (16) in der Pfortader einen 2 bis 8 mal so hohen Ammoniumgehalt wie im peripheren Kreislauf. Von den verschiedenen Pfortaderwurzeln wiesen die Mesenterialvenen, insbesondere die des Dickdarms, die höchsten Ammoniumkonzentrationen auf. Durch Unterbindung der Mesenterialvenen ließ sich der portale Ammoniakspiegel auf niedrige Werte senken. Die rasche und zuverlässige Wirkung von darmsterilisierenden Maßnahmen auf den Plasma-Ammoniakspiegel (38) zeigt, daß es sich bei dem im Darm anfallenden NH_3 vorwiegend um ein Produkt mikrobieller Stoffwechselvorgänge handelt. Dabei stehen 2 biochemische Mechanismen im Vordergrund:

1. Die bakterielle Zersetzung der Nahrungsproteine und -polysaccharide: E. coli produziert Desaminasen für viele Aminosäuren (32, 73), sowie

für Aminozucker, Bestandteil vieler Polysaccharide (51).

2. Die bakterielle Zersetzung des in den Verdauungstrakt diffundierenden Blutharnstoffes durch das Ferment Urease, vor allem von Proteus, Aerobacter und Staphylokokkus (19).

Beim Gesunden beschränkt sich die Ammoniakbildung im Wesentlichen auf die Flora des Dickdarmes, dagegen ist bei Leberkranken eine dichte Bakterienbesiedlung des Dünndarms oralwärts bis zum Duodenum zu finden (37).

2. Ammoniakentgiftung

Muskel:

Der Muskel greift sowohl im Sinne einer Ammoniakfreisetzung bei erschöpfender Muskelarbeit (39, 46, 56) als auch im Sinne einer peripheren Ammoniakentgiftung in den Stoffwechsel ein (2, 3, 64). Diese Entgiftung soll auf dem Wege

$$\alpha\text{-Ketoglutarsäure} \xrightarrow{NH_3} \text{Glutaminsäure} \xrightarrow{NH_3} \text{Glutamin}$$

erfolgen und ca. 40 % des arteriellen NH_3-Angebotes betragen. Bei erhöhtem arteriellen NH_3-Gehalt wird demnach α-Ketoglutarsäure dem Citrat-Zyklus entzogen (2, 3).

Gehirn:

Die Ammoniakaufnahme durch das Gehirn beträgt nach den gleichen Autoren (2, 3) etwa 20 % des arteriellen Angebots. Die NH_3-Bindung soll dabei erfolgen wie im Muskel, mit dem Unterschied, daß die Nachlieferung der dem Citrat-Zyklus entzogenen wasserlöslichen Metaboliten durch die Blut-Hirn-Schranke erschwert ist (3).

Leber:

Die Leber nimmt im NH_3-Metabolismus eine zentrale Stellung ein. Schon 1886 zeigten Nencki, Pawlow und Zaleski, daß die direkte Einleitung des portalen Blutes in die Cava bei Eck' schen Fistelhunden einen Anstieg des

Ammoniakgehaltes im peripheren Blut zur Folge hat. Bollman und Mann (4) fanden 1930 nach Exstirpation einer Hundeleber einen erheblichen NH_3-Anstieg, der nach partieller Resektion des Intestinaltraktes geringer ausfiel.

Zur Synthese von Harnstoff aus Ammoniak ist nur die Leber befähigt. Ihre Leistungsreserven hinsichtlich dieser Funktion sind beträchtlich: Selbst bei schwerer Parenchymnekrose (15) bzw. nach operativer Entfernung von 75 bis 80 % des Lebergewebes im Tierversuch (22, 35) tritt noch keine Einschränkung der Ammoniakentgiftung bzw. der Harnstoffsynthese ein. Auch führt die per-orale Verabreichung von Ammoniumsalzen bei gesunden Versuchspersonen nur zu einem geringen (8, 26, 66), nach den meisten Autoren sogar zu gar keinem NH_3-Anstieg im peripheren Blut (9, 10, 11, 12, 13, 21, 50).

II. DIE STELLUNG DER AMMONIAKENTGIFTUNG IM INTERMEDIÄREN STOFFWECHSEL

Das Endprodukt des Ammoniakstoffwechsels im Organismus ist der Harnstoff. Der Mechanismus der Harnstoffsynthese im sog. "Krebs-Zyklus" ist weitgehend geklärt (28).

Die initiale Reaktion besteht in der Synthese von Carbamylphosphat aus NH_3 und CO_2 (23). Dieser Vorgang benötigt N-Acetyl-Glutaminsäure als Cofaktor (20) und 2 Moleküle ATP zur Deckung des Energiebedarfs. Durch Einführung der Carbamylgruppe entsteht aus Ornithin Citrullin, das sich unter Spaltung von 1 ATP mit Asparaginsäure zu Arginin-Bernsteinsäure verbindet. Diese geht durch Abspaltung von Fumarsäure in Arginin über. Unter Einwirkung der Arginase wird schließlich aus Arginin Harnstoff abgespalten, und Ornithin steht erneut zur Verfügung.

Die beiden Aminogruppen des Harnstoffs stammen also

1. aus dem Carbamylphosphat,
2. aus der Asparaginsäure.

Mit einem Energiebedarf von insgesamt 3 ATP ist die Harnstoffsynthese eine stark endergonische Reaktion.

Ist schon aus diesem Grunde ein funktionsfähiger Citrat-Zyklus als Energielieferant Voraussetzung für den Ablauf des Harnstoffzyklus, so besteht darüber hinaus eine enge Verknüpfung beider Zyklen (s.Abb.1):

Asparaginsäure entsteht durch Transaminierung von Glutaminsäure auf Oxalessigsäure. Die so entstandene α-Ketoglutarsäure, wie Oxalessigsäure Bestandteil des Citrat-Zyklus, kann unter NH_3-Aufnahme wieder zu Glutaminsäure werden und die Aminogruppe erneut auf Oxalessigsäure übertragen (Zyklus III in Abb.1). Auch die reduktive Aminierung von α-Ketoglutarsäure mündet also auf dem Umweg über die Transaminierung letzten Endes in den Harnstoffzyklus. Der Entzug von Oxalacetat aus dem Citrat-Zyklus wird durch die aus dem Harnstoffzyklus abfallende Fumarsäure ausgeglichen (Zyklus IV in Abb.1). Die Rückbildung von Oxalacetat aus Fumarat erfolgt unter Reduktion von NAD^+ (Nicotin-Adenin-Dinucleotid) zu $NADH + H^+$, dessen Dehydrierung in der Atmungskette die oxydative Phosphorylierung von 3 ADP zu ATP erbringt und damit gerade den Energiebedarf des Harnstoffzyklus deckt.

III. DIE AMMONIUMBESTIMMUNG ALS HEPATOLOGISCHE UNTERSUCHUNGSMETHODE

Die routinemäßige Blutammoniakbestimmung hat sich bisher im klinischen Labor nicht durchsetzen können, da der Informationsgehalt der einzelnen Messung relativ gering ist. Die Korrelation zwischen der Höhe des Blutammoniaks, insbesondere des arteriellen, einerseits und dem klinischen und neurologischen Zustandsbild bei Leberkrankheiten andererseits ist noch Gegenstand der Diskussion (2, 3, 19, 29, 36, 41, 49, 55, 58, 64). Auch Phenolen und anderen Eiweißabbauprodukten wird eine wesentliche Rolle in der Patho-

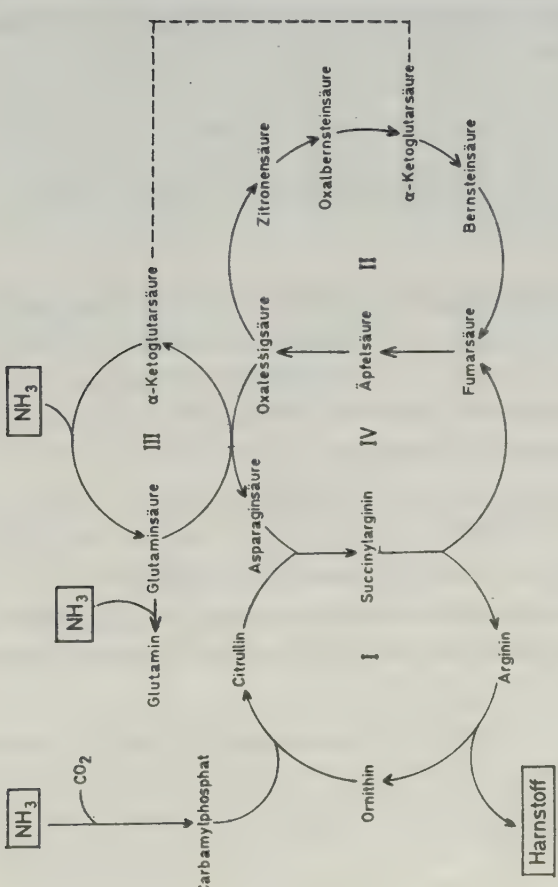


Abb. 1: Schematische Darstellung des Ammoniak-Metabolismus, zusammengestellt in Anlehnung an Karlson (24) und Nordmann (44).

genese hepatisch bedingter zentralnervöser Störungen zugeschrieben (42). Bewährt hat sich dagegen die Bestimmung des Blutammoniaks als Indikator zur Kontrolle des Therapieerfolges von diätetischen, antibiotischen und anderen NH_3-senkenden Maßnahmen bei Leberinsuffizienz und im Coma hepaticum (41, 40, 60).

IV. DIE AMMONIUMBELASTUNG ALS HEPATOLOGISCHE UNTERSUCHUNGSMETHODE

Durch orale Verabreichung eines leicht resorbierbaren Ammoniumsalzes und nachfolgende Bestimmung der Ammoniakkonzentration läßt sich prüfen, ob ein nennenswerter Anteil des verabfolgten NH_3 der Entgiftung durch die Leber zunächst entgangen ist. Dies ist grundsätzlich möglich durch Umgehung des Leberparenchyms auf 3 Wegen:

1. über intrahepatische Kurzschlüsse zwischen portalen und cavalen Gefäßverzweigungen,
2. über extrahepatische porto-cavale Kollateralkreisläufe,
3. trotz Kontaktes mit dem Leberparenchym infolge schwerer funktioneller Beeinträchtigung desselben. Sherlock (57) spricht in diesem Falle von einem Shunt durch die Leber selbst.

Ursprünglich als Leberfunktionsprobe gedacht (6, 17), findet der Ammoniumbelastungstest seit van Caulaert (9) und Kirk (26) vornehmlich Verwendung zum Nachweis porto-cavaler Kollateralkreisläufe bei Leberzirrhosen (8, 10, 11, 12, 13, 66). Auch die Durchgängigkeit chirurgischer porto-cavaler Shunts wurde mit Ammoniumbelastungen überwacht (14, 21). Keine einheitliche Auffassung besteht unter diesen Autoren darüber, welche Bedeutung einer Leberparenchymschädigung als möglicher Mitursache eines pathologischen Ammoniumbelastungstestes zukommt.

B. FRAGESTELLUNG

In der vorliegenden Arbeit soll zu folgenden Fragen Stellung genommen werden:

1. Wie hoch ist der kapilläre Ammoniak-Nüchternwert bei lebergesunden Normalpersonen ohne Herz-Kreislauf-Dekompensation?
2. Wie unterscheidet sich hiervon der kapilläre Nüchternwert bei Leberzirrhosen mit verschieden stark ausgeprägten porto-cavalen Kollateralkreisläufen?
3. Wie verhalten sich die kapillären Ammoniakwerte nach oraler Ammoniumbelastung bei
   a) Normalpersonen
   b) Leberkranken ohne porto-cavale Kollateralen
   c) Leberkranken mit porto-cavalen Kollateralen verschiedenen Grades?
4. Korreliert die Höhe der Belastungskurven mit dem Ausmaß der durch laparoskopische Splenoportographie dargestellten Kollateralkreisläufe?
5. Besteht eine Korrelation zwischen dem maximalen kapillären Ammoniakwert nach Ammoniumbelastung und dem kapillären Nüchternwert?
6. Reicht die Bestimmung des Nüchternwertes für die Erkennung porto-cavaler Kollateralkreisläufe aus?
7. Besteht eine Korrelation zwischen dem maximalen kapillären Ammoniakwert nach Ammoniumbelastung und der Bromthalein-Retention bzw. der Prothrombinzeit?
8. Ändert die vorherige intravenöse Verabreichung des Arginin-Malat-Gemisches "Rocmaline" (R) Höhe oder Verlauf der Ammoniumbelastungskurve?

C. METHODIK

I. AMMONIAKBESTIMMUNG

Die Bestimmung des Plasma-Ammoniaks erfolgte nach der Methode von Müller-Beissenhirtz und Keller (40), zur Mikromethode modifiziert nach Keller (25). Bei diesen Autoren (40) finden sich auch ausführliche Literaturangaben über Geschichte und Problematik der NH_3-Bestimmung im Blut, über den Chemismus der Reaktion und über andere gebräuchliche Bestimmungsmethoden.
In der Auswahl des verwendeten Materials paßten wir uns so weit wie möglich den Gegebenheiten eines klinischen Labors an.

1. Blutentnahme

Aus der sorgfältig mit 70 % Alkohol gereinigten Fingerkuppe wurden mit einer heparinisierten und dann getrockneten Blutzuckerpipette (0,2 ml) ca. 0,25 ml Kapillarblut entnommen und 2 Minuten zentrifugiert. Vom Überstand wurden 0,1 ml mit der gleichen Menge 1,6 % Uranylacetat gemischt und erneut 5 Minuten zentrifugiert.

2. Ansatz

Mit dem Überstand an enteiweißtem Serum war jeweils eine Doppelbestimmung möglich: 0,05 ml Überstand wurden zu 0,5 ml Phenolreagens in ein Zentrifugenglas gegeben und gemischt. Dazu wurden 0,5 ml Hypochloritreagens gegeben und erneut gemischt. Die verschlossenen Zentrifugengläser (Lamellenstopfen) wurden 30 Minuten im Wasserbad bei 37°C inkubiert.

3. Standard und Leerwert

0,1 ml einer definierten Lösung Ammoniumsulfat (200 γ% NH_3-N) bzw. 0,1 ml Aquae dest. wurden mit der gleichen Menge Uranylacetat gemischt und in oben beschriebener Weise eine Dreifachbestimmung vorgenommen.

4. Messung und Berechnung

Die Extinctionsmessung erfolgte in Halbmikroküvetten bei einer Schichtdicke von 1 cm und einer Wellenlänge von 623 mμ gegen Wasser. Die für Standard, Leerwert und den Hauptwert erhaltenen 3 bzw. 2 Meßergebnisse wurden gemittelt und die Konzentration berechnet nach der Gleichung

$$C_{Probe} = \frac{E_{Probe} - E_{Leerwert}}{E_{Standard} - E_{Leerwert}} \cdot C_{Standard}$$

5. Maßeinheit

Das Gleichgewicht NH_3 - NH_4^+ ist pH-abhängig (42). Als Bezugsgröße diente daher die Konzentration des Ammoniakstickstoffes (NH_3-N), ausgedrückt in γ / 100 ml (γ %).

6. Reagenzien

a. Leerwert: Um evtl. vorhandene NH_3-Spuren zu entfernen, wurde das verwendete Aqua dest. 10 Minuten aufgekocht, und die beim Abkühlen in das Gefäß zurückströmende Luft durch eine Gaswaschflasche mit 10 % Schwefelsäure geleitet.

b. Standard: 472 mg Ammoniumsulfat wurden mit Aqua dest. (vorbehandelt wie a.) auf 1000 ml aufgefüllt. Von dieser Lösung, die 10 000 γ % NH_3-N enthält, wurde eine Verdünnung von 1 : 50, entsprechend 200 γ % NH_3-N, hergestellt.

c. Uranylacetat 1,6 %: 1,75 g Uranylacetat-2-hydrat · Aqua dest. ad 100 ml.

d. Phenolreagens: 10 g Phenol
+ 50 mg Natriumnitroprussid
Aq. dest. ad 1000 ml.

e. Hypochloritreagens: 90 g Dinatriumhydrogenphosphat-12-hydrat
+ 100 ml Liqu. natr. hypochlorosi DAB 6, Erg. Band
+ 150 ml 1 n NaOH
Aq. dest. ad 1000 ml.

7. Material

Verwendet wurden halbautomatische Mikropipetten "Karlsberg" der Größen 0,5 ml, 0,1 ml und 0,05 ml.
Zum Zentrifugieren verwendeten wir Mikrokapseln "Beckman" (luftdicht verschließbare Polyäthylenkapseln mit einem Fassungsvermögen von ca. 0,4 ml), deren Wand außen durch ein Glasröhrchen von 4,5 cm Länge und 6 mm Durchmesser verstärkt wurde. Eine Hämatokrit-Zentrifuge der Firma IEC mit auswechselbarer Trommel erwies sich als zweckmäßig und zeitsparend.
Zur Extinctionsmessung diente ein Photometer "Beckman".

8. Fehlerbreite:

a. Fehlerrechnung Standard:

Aus 10 Zentrifugenkapseln mit je 0,1 ml Standard und 0,1 ml Uranylacetat wurden Dreifachbestimmungen vorgenommen. Wie in praxi wurden die Dreifachmessungen gemittelt und aus den 10 Mittelwerten die Fehlerbreite errechnet.
Bei einer Extinctionsdifferenz zum Leerwert von 0,0605 ergab sich eine Fehlerbreite von

$$2\,\sigma = \pm 2{,}84\,\%$$

b. Fehlerrechnung Hauptwert:

Einer gesunden Versuchsperson wurden in unmittelbarer Folge aus verschiedenen Fingerkuppen 8 Proben entnommen und doppelt bestimmt. Die Doppelwerte wurden gemittelt und mit den Mittelwerten die Streuung errechnet.
Bei einem Mittelwert von 78,94 γ % ergab sich eine Fehlerbreite von

$$2\,\sigma = \pm 11{,}64\,\%.$$

Eine ähnliche Bestimmung bei stark erhöhtem NH_3-Wert wurde wegen der damit verbundenen Belästigung eines Patienten nicht vorgenommen, doch wäre in diesem Falle ein weitaus geringerer Fehler zu erwarten (40).

Die Fehler bewegen sich damit in der gleichen Größenordnung, wie sie für die Makrobestimmung angegeben wurde: Müller-Beissenhirtz und Keller beziffern die Fehlerbreite bei einer Standardlösung von 300 γ % NH_3-N mit $\pm$ 1,35 % und bei einem Hauptwert von 56 γ % NH_3-N mit $\pm$ 13,34 %.

9. Eichkurve

Aus einer Lösung von 800 γ % NH_3-N wurde eine geometrische Verdünnungsreihe hergestellt und aus jeder Lösung 4 Ansätze vorgenommen. Die gemittelten Extinctionen wurden gegen die zugehörige Konzentration aufgetragen.

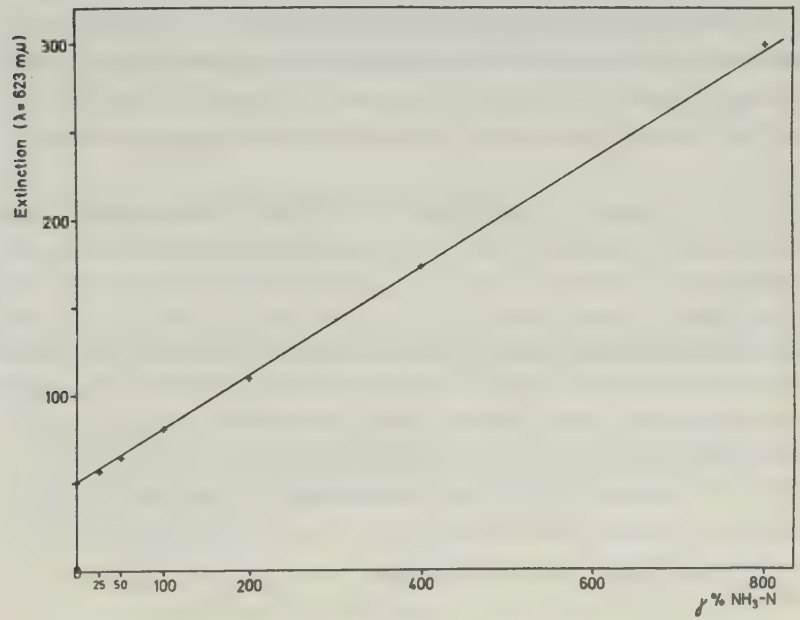


Abb. 2: Eichkurve

II. AMMONIUMBELASTUNG

Dem nüchternen Probanden (letzte Nahrungsaufnahme mindestens 12 Stunden zurückliegend) wurden 3 g Ammoniumchlorid, gelöst in 100 ml Wasser, peroral verabreicht. Auf kräftiges Nachspülen mit einer größeren Menge gesüßten Tees wurde Wert gelegt, um eine teilweise Resorption des Salzes in den zum cavalen Einzugsgebiet gehörenden oberen Oesophagusabschnitten zu verhindern. Wegen der Möglichkeit einer Ammoniakfreisetzung durch Muskelarbeit (39, 46, 56) wahrten die Probanden für die Dauer des Versuchs Bettruhe. Die Blutentnahme erfolgte vor Beginn des Versuchs, sowie 30, 60, 90 und 120 Minuten nach Einnahme des Probetrunkes. Bei Patienten mit Leberkrankheiten wurde außerdem noch ein 180-Minuten-Wert entnommen.

Die Proben wurden unmittelbar nach Entnahme bis zum enteiweißten Serum verarbeitet und dieses bis zur Beendigung des Versuches im Kühlschrank aufbewahrt (maximal 3 Stunden). Zusammen mit einem gemeinsamen Standard und Leerwert wurden die Proben dann gleichzeitig angesetzt und bestimmt.
Der durch die längere Aufbewahrung an den älteren Proben entstehende Fehler kann vernachlässigt werden, wie in folgendem Modellversuch gezeigt werden soll:

Modellversuch: Einem Patienten (Leberzirrhose) wurden mit einer heparinisierten Spritze 10 ml Venenblut entnommen und zentrifugiert. 5 ml Plasmaüberstand wurden mit der gleichen Menge Uranylacetatlösung gemischt und erneut zentrifugiert. Aus dem enteiweißten Serum wurden 10 Proben zu 0,05 ml entnommen und in üblicher Weise bestimmt. Der Rest wurde 3 1/2 Stunden im Kühlschrank aufbewahrt. Nach dieser Zeit wurden aus dem selben Material erneut 10 Proben bestimmt.
Für die ersten 10 Bestimmungen ergab sich ein Mittelwert von

$$119 \pm 5{,}25\ \gamma\ \%,$$

für die zweite Versuchsreihe ein Mittelwert von

$$117 \pm 5{,}95\ \gamma\ \%.$$

Der abschließende gleichzeitige Ansatz aller Proben, ohne den die Durchführung des Versuchs für eine Person schon zeitlich nicht möglich wäre, ist demnach ohne Bedenken zu verantworten.

III. AMMONIUMBELASTUNG NACH "ROCMALINE" (R)

Mit 11 Patienten, bei denen die Ammoniumbelastung deutlich pathologisch ausgefallen war, wurde sie innerhalb einer Woche wiederholt. Dabei wurden von dem Arginin-Malat-Gemisch "Rocmaline" (R) 2 Ampullen zu 10 ml vorgespritzt und dann innerhalb von 45 Minuten 500 ml einer Infusionslösung des gleichen Präparates infundiert. Insgesamt wurden somit 9,75 g L-Arginin und 8,75 g D,L-Malat intravenös verabreicht. Nach Einlaufen der Infusion wurde ein Nüchternwert entnommen und die Ammoniumbelastung unmittelbar angeschlossen.

IV. VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN

Die Bromthaleinretentionen (BST) und Prothrombinzeiten (PTZ), die mit dem Ergebnis der Ammoniumbelastung korreliert wurden, wurden von den klinischen Laboratorien der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg bestimmt.

Die Durchführung der laparoskopischen Splenoportophien lag in den Händen von Prof. Dr. W. Schmitt, der auch die Beurteilung der splenoportographischen Befunde vornahm.

D. PATIENTENGUT

Untersucht wurden ausschließlich männliche Probanden. Eventuelle Geschlechtsdifferenzen (1) konnten daher nicht berücksichtigt werden.

I. Nüchternwerte:

1. Normalpersonen: 48 Probanden ohne nachweisbaren Leberschaden nach mindestens 12-stündiger Nahrungskarenz. Keiner der Untersuchten wies eine Rest-N-Erhöhung oder eine Herz-Kreislauf-Dekompensation (70, 71, 72) auf.

2. Leberzirrhosen: 28 Patienten mit Leberzirrhose und porto-cavalen Kollateralkreisläufen unterschiedlichen Ausmaßes nach mindestens 12-stündiger Nahrungskarenz. Von der Untersuchung ausgeschlossen waren Patienten mit blutenden Oesophagusvarizen, Präcoma oder Coma hepaticum.

II. Ammoniumbelastungen:

Einer Ammoniumbelastung wurden 15 Normalpersonen (Bedingungen wie oben) und 34 Patienten mit Leberkrankheiten verschiedener Art unterzogen. Unabhängig von der Art des Leberschadens erfolgte die Gruppeneinteilung nach dem Grad der splenoportographisch (54, 62, 63) objektivierten porto-cavalen Kollateralkreisläufe:

Gruppe I (n = 15): Herz-Kreislauf-gesunde Probanden ohne klinisch nachweisbaren Leberschaden und ohne Rest-N-Erhöhung.

Gruppe II (n = 9): Patienten mit Leberkrankheiten ohne splenoportographisch nachweisbare Kollateralkreisläufe. Diagnose:

Chron. Hepatitis	(1)
Fettleber	(2)
Leberfibrose	(3)
Fettzirrhose	(2)
Leberzirrhose	(1)

Gruppe III (n = 6): Patienten mit geringgradigen porto-cavalen Kollateralen. Diagnose:

Fettleber	(3)
Leberfibrose	(1)
Fettzirrhose	(1)
Leberzirrhose	(1)

Gruppe IV (n = 8): Patienten mit mittelgradigen porto-cavalen Kollateralen. Diagnose:

Fettzirrhose	(1)
Leberzirrhose	(7)

Gruppe V (n = 11): Patienten mit hochgradigen porto-cavalen Kollateralen. Diagnose:

Leberzirrhose	(10)
Sarkoidose	(1)

III. Ammoniumbelastungen nach Rocmaline:

Die 11 Patienten, bei denen die Ammoniumbelastung nach vorheriger intravenöser Verabreichung von "Rocmaline" (R) wiederholt wurde, waren alle den Gruppen IV und V zuzuordnen.

Nebenwirkungen:

Als Folge der oralen Einnahme von 3 g Ammoniumchlorid gaben 9 Patienten Übelkeit bis zum Brechreiz an. In 7 weiteren Fällen mußte der Versuch nach 20 Minuten wegen Erbrechens vorzeitig beendet und das Ergebnis verworfen werden. Die Stärke der subjektiven Übelkeitsempfindung war unabhängig von der Höhe des durch die Belastung hervorgerufenen Ammoniakspiegels.

Patienten mit präcomatösen (flapping tremor) oder comatösen Symptomen wurden nicht belastet. Auf diese Weise beobachteten wir in keinem Fall neurologische Ausfälle oder eine Verschlechterung der Bewußtseinslage.

Die Beobachtung der Serum-Transaminasen vor und nach der Ammoniumbelastung ergab keinen Anhalt für eine zusätzliche Schädigung des Leberparen-

chyms. Ein deutlicher Fermentanstieg, der in zeitlichem Zusammenhang mit der Belastung stand, erfolgte nur in einem Fall (SGOT von 42 auf 106 mU, SGPT von 22 auf 31 mU).

E. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

1. Normalwerte

Der normale kapilläre Nüchternwert wurde an 48 lebergesunden Probanden ermittelt. Patienten mit Herz-Kreislauf-Dekompensation oder mit erhöhtem Reststickstoff fanden keine Berücksichtigung, da im ersteren Falle mit einer allgemeinen Einschränkung der Leberfunktion gerechnet werden muß, und im letzteren Falle die bakterielle Harnstoffzersetzung im Verdauungstrakt (19) einer kontinuierlichen Ammoniumbelastung gleichkommt.
An Hand dieses Kollektivs errechnete sich der normale Nüchternwert im Kapillarblut mit

$$79 \pm 17\ \gamma\,\%.$$

Der Normbereich ($\bar{x} \pm 2\,\sigma_x$) liegt demnach zwischen 45 und 113 γ %. Tatsächlich bewegen sich unsere Einzelmessungen zwischen 47 und 112 γ %.

Aus der Literatur sind Erfahrungen mit der kapillären Ammoniakbestimmung nicht zu entnehmen. Ein Vergleich mit anderen Autoren muß sich daher auf deren arteriell oder venös ermittelte Werte beschränken (s. Tab. 1).

Ein Vergleich mit den Angaben der Literatur wird außerdem noch dadurch erschwert, daß die verschiedenen Autoren mit sehr unterschiedlichen Methoden arbeiten. Mit annähernd gleicher Methodik wie unsere Werte wurden die von Müller-Beissenhirtz und Keller (40) bestimmt. Doch finden auch diese Autoren im Kapillarblut höhere NH_3-Konzentrationen als im Venenblut (25).

Die arteriellen und venösen Normalwerte bei Söllner (60), der die gleiche Methodik und die gleichen Reagenzien verwendet wie der Verfasser, liegen ebenfalls niedriger als der hier ermittelte normale kapilläre Nüchternwert (s. Tab. 1).

Tab. 1: NH_3-Normwerte bei hier zitierten Autoren

Autor und Lit.-Nr.	Entnahmeart	Normalwert
Conn (10)	venös	102 γ%
Conn (11)	venös	100,7 γ%
	arteriell	110,7 γ%
Mc Dermott jr. (12)	venös	40 - 70 γ%
Müting (41)	venös	55 ± 30 γ%
Sherlock (66)	venös	79 ± 9 γ%
Bessman (2)	arteriell	78 γ%
Bach u.a. (1)	venös	♂ 55 ± 5 γ%
		♀ 38 ± 6 γ%
Rissel u.a. (49)	venös	44,6 γ%
Müller-Beissenhirtz u. Keller	venös	30 - 60 γ%
Söllner (60)	venös	54,1 ± 14,8 γ%
	arteriell	58,7 ± 16,5 γ%
Knauff u.a. (27)	venös	58,2 ± 5,3 γ%
Stahl (61)	venös	55 γ%

2. Nüchternwerte bei Leberzirrhosen mit porto-cavalen Kollateralkreisläufen

Der kapilläre Nüchternwert bei 28 Leberzirrhosen mit porto-cavalen Kollateralkreisläufen unterschiedlichen Ausmaßes betrug im Mittel

$$140,1 \pm 41,9 \ \gamma\%$$

und war damit hochsignifikant ($p < 0,001$) gegenüber der Norm erhöht.

Patienten mit den Symptomen eines Präcoma oder Coma hepaticum, mit blutenden Oesophagusvarizen und solche, die unter oral antibiotischer Therapie standen, gingen in diese Berechnung nicht ein.

Vergleichbar erscheinen die Werte von Müting (41), der nach klinischen Gesichtspunkten einteilt und für kompensierte Leberzirrhosen einen Nüchternwert von 144 ± 56 γ%, für dekompensierte Leberzirrhose einen solchen von 164 ± 81 γ% mitteilt.

Conn (10) unterscheidet an Hand des oesophagoskopischen Varizennachweises zwischen Zirrhosen mit und ohne Shunt und findet bei Zirrhosen ohne Shunt 132 ± 60 γ%, bei Vorliegen von porto-cavalen Shunts 140 ± 45 γ%.
An anderer Stelle spricht Conn (11) von signifikant erhöhten Nüchternwerten bei Zirrhosepatienten, wobei die arteriellen in 38 % d.F. "über die Norm erhöht" seien. Der obere Normwert ist jedoch bis heute noch nicht verbindlich festgelegt und scheint, wie schon erwähnt, je nach Entnahmeart und Bestimmungsmethode stark zu variieren.
Nimmt man im vorliegenden Fall die obere Grenze der Norm in üblicher Weise mit $\bar{x} + 2\,\sigma_x = 113$ γ% an, so sind von den hier untersuchten 28 Leberzirrhosen mit porto-cavalen Kollateralkreisläufen 18 (64,3 %) über die Norm erhöht.

3. Ammoniumbelastungen (Tab. 2 - 6)

a. Normalpersonen (Gruppe I):

Die perorale Belastung mit 3 g NH_4Cl von 15 Normalpersonen ohne Leberschädigung und Herz-Kreislauf-Dekompensation erbrachte einen Anstieg des kapillären NH_3-Gehaltes von 75,6 ± 17 auf 80,9 ± 19 γ%, der sich als nicht signifikant erwies (Abb. 3) und innerhalb der Fehlerbreite der Methode liegt.

Dieser Befund ist, unabhängig von der Entnahmeart (venös oder arteriell), vielfach bestätigt (10, 11, 12, 13, 21), doch teilen einige Autoren auch bei Normalpersonen einen leichten Anstieg mit (26, 66).

b. Leberkranke ohne Kollateralkreisläufe (Gruppe II):

Bei den 9 Leberkranken ohne porto-cavale Kollateralen stiegen die peripheren NH_3-Werte nach Ammoniumbelastung nicht signifikant von 91,6 ± 21,6 auf 104,7 ± 23 γ% an (Abb. 4).
Wenn selbst bei schwerer Parenchymnekrose (15) oder - im Tierversuch -

nach operativer Entfernung von 75-80 % des Lebergewebes (22,35) noch keine Einschränkung der Harnstoffsynthese besteht, muß die Leber hinsichtlich dieser Funktion über beträchtliche Leistungsreserven verfügen. Es erscheint daher folgerichtig, wenn sich eine Gruppe von Leberkranken mit regelrechten portalen Kreislaufverhältnissen nach Ammoniumbelastung annähernd wie die Normalgruppe verhält.

Hier stellt sich die Frage nach den Auswirkungen einer Leberzellschädigung auf die NH_3-Entgiftungsfunktion. Nach ersten Versuchen, die Ammoniumbelastung als Leberfunktionsprobe einzuführen(6,17) trat immer mehr ihr Zusammenhang mit dem Vorhandensein porto-cavaler Anastomosen in den Mittelpunkt des Interesses (9,10,11,26). Nach anderen Autoren sind für einen pathologischen Ausfall der Ammoniumbelastung sowohl Kollateralkreisläufe als auch eine Einschränkung der Parenchymfunktion verantwortlich (12,13,58,66).

Den eindrucksvollsten Befund in dieser Richtung erhoben White, Sherlock und Mitarbeiter (66), die Ammoniumbelastungen bei Hepatitis und bei Leberzirrhose mit Kollateralen durchführten, wobei gleichzeitig aus einer peripheren und einer Lebervene Blut entnommen wurde. Bei infektiöser Hepatitis stiegen die NH_3-Werte in der Lebervene höher an als in der Peripherie, bei Zirrhosen mit porto-cavalen Kollateralen war der Anstieg in der peripheren Vene höher als in der V. hepatica. Diese Ergebnisse sprechen für eine gewichtige Beteiligung eines Parenchymschadens am Zustandekommen einer erhöhten Ammoniumbelastungskurve. Sherlock (57) spricht von einem (funktionellen) "Shunt durch die Leber selbst". Da jedoch auch bei Hepatitis von einigen Autoren eine portale Druckerhöhung gemessen wurde (30,48), stellt Conn (10) die Frage, ob nicht bei den Versuchen von White neben einer Insuffizienz des Leberparenchyms auch ein hämodynamischer Faktor im Spiele gewesen sein könnte. Tatsächlich wies von den Hepatitisfällen bei White einer eine erhöhte Belastungskurve in der Peripherie ohne eine solche in der Lebervene auf.

Daß eine schwere Schädigung des Leberparenchyms nicht ohne Auswirkungen auf den Verlauf der Ammoniumbelastungskurve bleibt, dafür konnten auch wir Anhaltspunkte gewinnen (s.unter 8.), im Krankengut unserer Gruppe II (Leberkranke ohne Kollateralkreisläufe) war jedoch die Leber offensichtlich in der Lage, den vermehrt anflutenden Ammoniak quantitativ zu bewältigen.

Tab. 2: Kapillärer Ammoniakgehalt nach peroraler Belastung mit 3 g NH_4Cl

Gruppe I (n = 15): Normalfälle

Name	Alter	NH_3-Werte in %					
		nüchtern	30'	60'	90'	120'	Maximum
K. B.	17	62	63	57	60	63	63
P. D.	37	85	83	93	90	90	93
H. F.	66	98	108	100	93	95	108
H. H.	26	86	84	86	88	83	88
M. K.	41	68	65	70	68	65	70
G. L.	24	57	57	62	57	62	62
H. M.	17	65	79	79	62	65	79
A. M.	61	112	124	107	112	109	124
H. O.	68	55	60	52	52	55	60
M. S.	25	86	90	90	81	86	90
E. S.	56	73	78	73	68	73	78
E. S.	24	60	58	63	65	58	65
H. S.	62	95	98	95	93	93	98
H. W.	80	67	64	59	67	69	69
A. K.	57	65	60	60	65	67	67
Mittelwert	44,1	75,6	78,1	76,4	74,7	75,5	80,9
$\pm \sigma$	$\pm$ 21,2	$\pm$ 17,1	$\pm$ 20,3	$\pm$ 17,7	$\pm$ 17,1	$\pm$ 16,0	$\pm$ 19,0

Tab. 3: Kapillärer Ammoniakgehalt nach peroraler Belastung mit 3 g NH_4Cl

Gruppe II (n = 9): Leberkranke ohne porto-cavale Kollateralkreisläufe

Name	Alter	NH_3-Werte in % nüchtern	30'	60'	90'	120'	180'	Maximum
A. E.	48	83	101	105	90	78	78	105
C. G.	57	67	77	68	70	70	72	77
M. K.	61	87	93	87	91	72	78	93
J. M.	57	118	132	127	123	127	120	132
M. M.	59	75	84	96	91	82	76	96
L. P.	41	90	95	95	95	90	90	95
T. R.	31	125	129	143	139	134	116	143
E. S.	46	111	117	112	122	108	110	122
G. W.	43	68	70	65	79	67	70	79
Mittelwert	49,2	91,6	99,8	99,8	100,0	92,0	90,0	104,7
$\pm \sigma$	$\pm$ 10	$\pm$ 21,6	$\pm$ 21,5	$\pm$ 25,6	$\pm$ 22,8	$\pm$ 25,2	$\pm$ 20,0	$\pm$ 23,0

Tab. 4: Kapillärer Ammoniakgehalt nach peroraler Belastung mit 3 g NH_4Cl
Gruppe III (n = 6): Geringgradige porto-cavale Kollateralkreisläufe

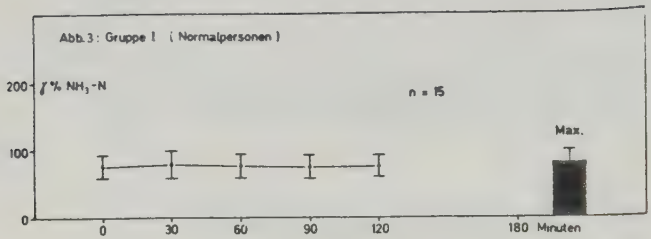
Name	Alter	NH_3-Werte in % nüchtern	30'	60'	90'	120'	180'	Maximum
J. C.	68	87	123	121	97	90	87	123
W. E.	33	90	137	130	90	83	88	137
A. K.	38	103	196	125	108	103	98	196
R. S.	54	100	120	135	80	83	85	135
A. S.	47	86	96	148	134	110	103	148
P. S.	48	76	110	110	93	83	75	110
Mittelwert	48,0	90,3	130,3	128,2	100,3	92,0	89,3	141,5
$\pm \sigma$	$\pm$ 12,3	$\pm$ 9,9	$\pm$ 35,0	$\pm$ 12,9	$\pm$ 18,9	$\pm$ 11,8	$\pm$ 10,0	$\pm$ 29,7

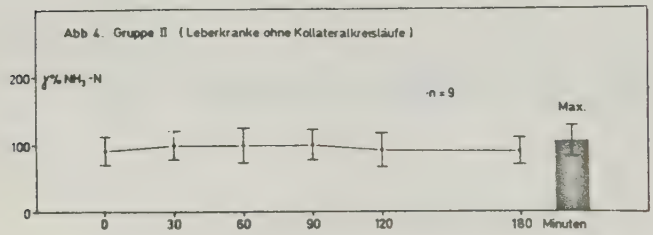
Tab. 5: Kapillärer Ammoniakgehalt nach peroraler Belastung mit 3 g NH_4Cl
Gruppe IV (n = 8): Mittelgradige porto-cavale Kollateralkreisläufe

Name	Alter	NH_3-Werte in % nüchtern	30'	60'	90'	120'	180'	Maximum
G. B.	46	100	305	226	174	125	98	305
G. B.	60	80	250	339	261	212	178	339
M. G.	64	89	268	302	233	182	96	302
G. H.	49	95	295	200	137	121	110	295
A. K.	36	120	261	177	138	120	110	261
M. L.	60	167	302	278	197	162	148	302
T. R.	47	119	297	348	196	163	122	348
A. S.	43	145	362	286	258	235	212	362
Mittelwert	50,6	114,4	292,5	269,5	199,3	165,0	134,3	314,3
$\pm \sigma$	$\pm$ 9,7	$\pm$ 29,7	$\pm$ 34,8	$\pm$ 62,9	$\pm$ 48,8	$\pm$ 43,0	$\pm$ 41,9	$\pm$ 33,0

Tab. 6: Kapillärer Ammoniakgehalt nach peroraler Belastung mit 3 g NH_4Cl
Gruppe V (n = 11): Hochgradige porto-cavale Kollateralkreisläufe

Name	Alter	NH_3-Werte in γ% nüchtern	30'	60'	90'	120'	180'	Maximum
W. A.	49	193	338	353	331	318	232	353
H. A.	60	161	306	364	290	212	191	364
E. A.	32	270	468	720	565	453	374	720
F. F.	66	110	286	351	239	151	113	351
E. K.	56	155	441	285	193	151	141	441
M. M.	47	170	508	540	378	211	218	540
W. N.	40	103	581	298	196	146	110	581
J. S.	71	205	327	420	320	272	219	420
G. S.	56	200	289	390	495	723	303	723
L. S.	35	116	356	251	160	124	120	356
H. W.	34	221	458	537	373	303	251	537
Mittelwert	49,6	173,4	396,2	409,9	321,8	306,4	227,6	489,6
± σ	± 13,4	± 51,6	± 99,6	± 138,5	± 123,0	± 177,0	± 83,9	± 141,2





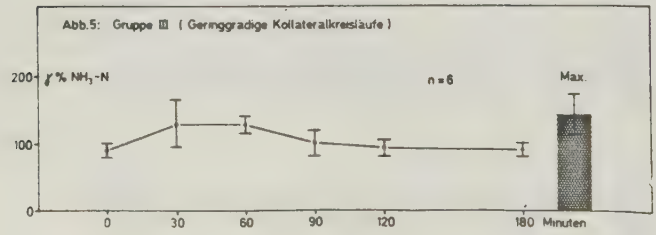


Abb. 3 - 7:
Durchschnittlicher Verlauf der Ammoniumbelastungskurven in den verschiedenen Gruppen. Die Punkte geben den Mittelwert zum bezeichneten Zeitpunkt und seine Streuung wieder. Zum Vergleich ist rechts der mittlere Maximalwert der Gruppe und seine Streuung aufgetragen.
In Gruppe V schlägt sich der sehr unterschiedliche Zeitpunkt der Maxima in besonders breiten Streuungen nieder.

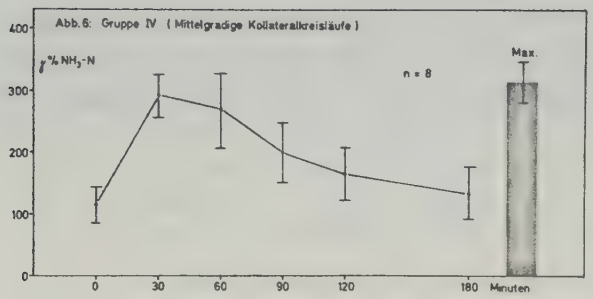


Abb. 6: Gruppe IV (Mittelgradige Kollateralkreisläufe)
γ % NH3-N
n = 8
Max.
400
300
200
100
0
0
30
60
90
120
180
Minuten

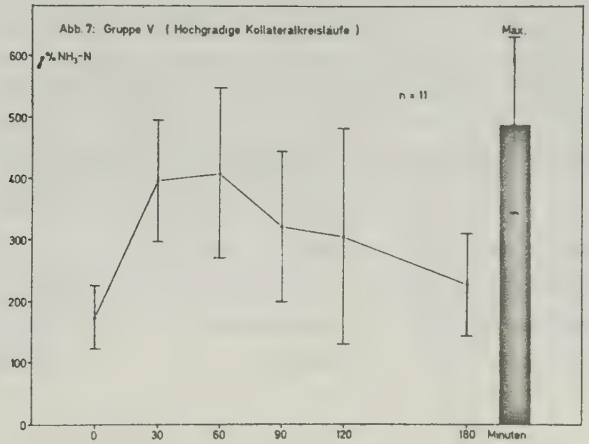


Abb. 7: Gruppe V (Hochgradige Kollateralkreisläufe)
γ % NH3-N
n = 11
Max.
600
500
400
300
200
100
0
0
30
60
90
120
180
Minuten

c. Leberkranke mit Kollateralkreisläufen (Gruppe III - V):

Leberkranke Patienten, bei denen durch laparoskopische Splenoportographie ein porto-cavaler Kollateralkreislauf verifiziert wurde, wiesen nach Ammoniumbelastung ausnahmslos einen Anstieg des kapillären Ammoniak auf, der je nach Ausmaß des Shunts mehr oder weniger signifikant war (Tab. 7; Abb. 5 - 7).

Tab. 7: Signifikanz des NH_3-Anstiegs nach Belastung:

Gruppe I (n = 15): Normalpersonen
Gruppe II (n = 9): Leberkranke ohne Kollateralen
Gruppe III (n = 6): Geringgradige Kollateralen
Gruppe IV (n = 8): Mittelgradige Kollateralen
Gruppe V (n = 11): Hochgradige Kollateralen.

Gruppe	Nüchternwert	Maximum nach Belastung	Signifikanz
I	75,6 ± 17 γ%	80,9 ± 19 γ%	∅
II	91,6 ± 21,6 γ%	104,7 ± 23 γ%	∅
III	90,3 ± 9,9 γ%	141,5 ± 29,7 γ%	$p < 0,01$
IV	114,5 ± 29,8 γ%	314,3 ± 33 γ%	$p < 0,001$
V	173,4 ± 51,6 γ%	489,6 ± 141,2 γ%	$p < 0,001$

Mit einer Ausnahme war der maximale kapilläre NH_3-Wert spätestens 60 Minuten nach Einnahme des Ammoniumsalzes erreicht. In den Gruppen mit schwerem klinischen Bild und ausgedehnteren Shunts stellte sich das Maximum später ein (Tab. 8).

Tab. 8: Zeitpunkt des maximalen NH_3-Wertes nach Belastung:

Gruppe	Max. nach 30'	Max. nach 60'	Max. nach 120'
III	4 (66,7 %)	2 (33,3 %)	---
IV	5 (63,3 %)	3 (36,7 %)	---
V	3 (27,3 %	7 (63,6 %)	1 (9,1 %)

Wie oben gezeigt, ist die gesunde Leber bei normalen portalen Kreislaufverhältnissen in der Lage, den enteral resorbierten Ammoniak quantitativ zu Harnstoff umzubauen. Bei geschädigtem Leberparenchym und regulärer portaler Hämodynamik ist dies umstritten (58, 66). Anerkannt ist dagegen seit van Caulaert (9) und Kirk (26) die auch von uns bestätigte Tatsache, daß sich eine partielle Umleitung des NH_3-haltigen Pfortaderblutes direkt in die V. cava sup oder inf. in einem Anstieg des peripheren Ammoniakspiegels nach oraler Belastung äußert (8, 10, 11, 12, 13, 14, 29, 40, 66).

4. Vergleich der Ergebnisse von Ammoniumbelastung und Splenoportographie

In der vorliegenden Literatur werden verschiedene Versuche unternommen, der Ammoniumbelastung eine diagnostisch verwertbare Vergleichsgröße zuzuordnen. Naturgemäß steht dabei das Vorhandensein porto-cavaler Kollateralkreisläufe im Mittelpunkt der Betrachtung.

Ausgehend von einer Mitteilung Rouselot's (53), daß das Ausmaß dieser Kollateralen gut mit dem Grad der portalen Hypertension korreliere, vergleicht Castell (8) die Ammoniumbelastung mit dem Pfortaderdruck, gemessen als Obturationsdruck in den Lebervenen. Dabei findet er zwischen dem NH_3-Maximum nach Belastung und dem portalen Druck einen Korrelationskoeffizienten von 0,59.

Conn (10) erhielt bei 60 Zirrhosen ohne Shunt 50 erhöhte, bei 18 Zirrhosen mit Shunt durchwegs sehr hohe Belastungskurven. Zur Unterscheidung beider Gruppen diente der oesophagoskopische Varizennachweis.
An anderer Stelle (11) nimmt Conn Kollateralkreisläufe als definiert an bei Vorliegen bestimmter portaler Hypertensionszeichen wie Ascites, Splenomegalie, oesophagoskopisch nachgewiesener Varizen oder abdominaler Kollateralen, und kommt zu dem Schluß, daß die Ammoniumbelastung eher dazu neige, fälschlich positiv einen Kollateralkreislauf auszuweisen als umgekehrt ("over-diagnostic").

Mc Dermott jr. (12) teilt ein in kompensierte Leberschäden mit und ohne Shunt und schwere Leberschäden mit und ohne Shunt. Dabei war zwischen den letzten beiden Gruppen keine signifikante Unterscheidung möglich. Auch hier wurde als Kriterium für das Vorhandensein von Kollateralkreisläufen nur der Nachweis von Oesophagusvarizen "mit normaler Technik" herangezogen.

Egense (13) unterscheidet: 1. Normalpersonen, 2. zweifelhafte Leberzirrhosen ohne endgültige Abklärung, 3. gesicherte Leberzirrhosen ohne röntgenologisch oder autoptisch nachweisbare Kollateralen, 4. Leberzirrhosen mit natürlichen oder chirurgischen Kollateralen. Der Unterschied zwischen den Gruppen 3. und 4. bestand darin, daß das NH_3-Maximum nach Belastung in Gruppe 3 deutlich später eintrat, während es in Gruppe 4. höher lag.

Eiseman (14) nahm die Ammoniumbelastung an 15 Patienten mit natürlichen oder chirurgischen Shunts vor. Das Ausmaß dieser Shunts war jedoch nur in 5 Fällen splenoportographisch oder autoptisch gesichert. Präoperativ überstieg keiner der Maximalwerte 360 γ%, postoperativ lag keiner unter 600 γ%.

Dagegen fanden wir in 1 von 8 Fällen mit mittelgradigen und in 8 von 11 Fällen mit hochgradigen Kollateralen einen Maximalwert von über 360 γ%, in 5 Fällen sogar über 500 γ%, obwohl es sich in unserem Untersuchungsgut ausschließlich um natürlich entstandene Kollateralkreisläufe handelte.

Die laparoskopische Splenoportographie, bei der mittels eines Kontrastmittels die Verzweigungen der Pfortader röntgenologisch dargestellt werden (54, 62, 63), bietet einen guten Einblick in die Hämodynamik des Pfortadersystems. Das so objektivierte Ausmaß porto-cavaler Kollateralkreisläufe soll im Folgenden mit der Höhe der Ammoniumbelastungskurven verglichen werden. Der Aussagewert der Ammoniumbelastung hinsichtlich der Ausdehnung porto-cavaler Kurzschlüsse soll auf diese Weise an Hand einer möglichst objektiven Vergleichsgröße geprüft werden.

Ohne Kenntnis vom Ausfall des Belastungsversuches wurde daher nach dem splenoportographischen Röntgenbefund folgende Einteilung vorgenommen

(Durchführung und Beurteilung der Splenoportographien sowie Vornahme der Gruppeneinteilung: Prof. Dr. W. Schmitt):

I.	(n = 15):	Normalpersonen. Von dieser Gruppe liegen verständlicherweise keine Splenoportogramme vor.
II.	(n = 9):	Leberkranke ohne Kollateralen.
III.	(n = 6):	Geringgradige Kollateralen.
IV.	(n = 8):	Mittelgradige Kollateralen.
V.	(n = 11):	Hochgradige Kollateralen.

Wie aus Tab. 7 (S. 28) hervorgeht, ist der kapilläre NH_3-Anstieg nach Belastung bereits bei Vorliegen geringgradiger Kollateralkreisläufe signifikant ($p < 0,01$). Die Signifikanz wird noch größer bei mittel- und hochgradigen Kollateralen ($p < 0,001$).
Nach Tab. 9 (S. 33) und Abb. 8 (S. 32) folgen die maximalen NH_3-Werte nach Belastung und insbesondere die Kurvenanstiege durchwegs signifikant der Gruppeneinteilung. Die einzelnen Gruppen sind durch die Ammoniumbelastung weitaus deutlicher gegeneinander abgrenzbar als durch andere Werte aus der hepatologischen Labordiagnostik, wie etwa Bromthalein-Retention oder Prothrombinzeit. Dies wird besonders deutlich, wenn es sich um die Unterscheidung der benachbarten Gruppen II und III oder IV und V handelt (Tab. 7, S. 28).

Auch in einigen Einzelfällen, in denen nach dem klinischen Bild bzw. nach den portalen Hochdruckzeichen der Splenoportographiebefund überraschte, bestand völlige Übereinstimmung zwischen diesem und der Ammoniumbelastung (Abb. 9):

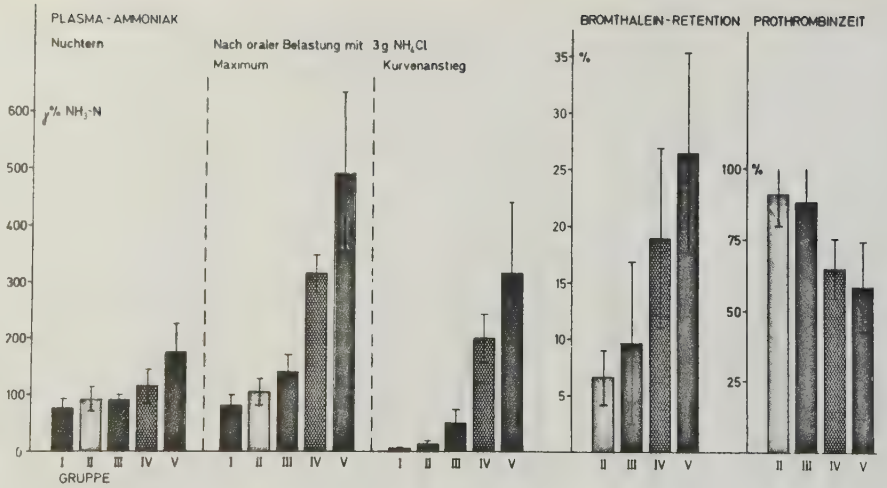


Abb. 8: Kapillärer Plasma-Ammoniak (Nüchternwert, Maximalwert und NH_3-Anstieg nach Ammoniumbelastung), Bromthalein-Retention und Prothrombinzeit in den Einzelgruppen. Aufgetragen sind jeweils die Mittelwerte mit Standardabweichung. Die Gruppeneinteilung erfolgte nach dem Ergebnis der Laparoskopischen Splenoportographie: I (n = 15): Normalpersonen, II (n = 9): Leberkranke ohne porto-cavale Kollateralen, III (n = 6): geringgradige, IV (n = 8): mittelgradige, V (n = 11): hochgradige Kollateralkreisläufe.

Nüchternwerte:	Gruppe	II	III	IV	V
	I	ϕ	ϕ	+++	+++
	II		ϕ	ϕ	++
	III			ϕ	++
	IV				++

Maxima nach Belastung:	Gruppe	II	III	IV	V
	I	+	+++	+++	+++
	II		+	+++	+++
	III			+++	+++
	IV				++

Kurvenanstieg nach Belastung:	Gruppe		III	IV	V
	II		+++	+++	+++
	III			+++	+++
	IV				++

BST-Retention:	Gruppe		III	IV	V
	II		ϕ	++	+++
	III			+	+++
	IV				ϕ

Prothrombinzeit:	Gruppe		III	IV	V
	II		ϕ	+++	+++
	III			++	++
	IV				ϕ

Tab. 9: Signifikanzverhältnisse zwischen den einzelnen Gruppen. Zugrundegelegt ist die splenoportographische Gruppeneinteilung (s. S. 31).

ϕ	keine Signifikanz
+	$0,01 < p < 0,05$
++	$0,001 < p \leq 0,01$
+++	$p < 0,001$

z.B.: Die Gruppen II und III unterscheiden sich hochsignifikant im Kurvenanstieg nach Belastung, nicht dagegen in den Nüchternwerten.

J. C., 68 Jhr.

BST 18 %; Elektrophorese 36 % γ-Globuline; PTZ 95 %;
SGOT 37 mU, SGPT 25 mU.
Laparoskopie: Hypertrophische Leberzirrhose mit Übergang ins atrophische Stadium. Milz erheblich vergrößert, deutliche Kapselverdickung. Stark gestaute Gefäße an Magen und Netz.
Splenoportographie: Geringfügige Kollateralkreisläufe.
Ammoniumbelastung: 87 123 121 97 90 87 γ%

P. S., 48 Jhr.

BST 0 %; Elektrophorese 18 % γ-Globuline; PTZ 72 %;
SGOT 14 mU, SGPT 9 mU.
Histologie: Kräftige, feintropfige Verfettung. +)
Röntgenologisch: Ausgeprägte Varizenbildung im distalen Drittel des Oesophagus.
Laparoskopie: Schwere Leberverfettung mit wahrscheinlich geringfügiger Fibrose. Für Zirrhose kein ausreichender Anhalt. Auffallende portale Hypertensionszeichen ohne wesentliche Milzvergrößerung.
Splenoportographie: Geringfügige Kollateralkreisläufe.
Ammoniumbelastung: 76 110 110 92 83 75 γ%

E. K., 56 Jhr.

BST 10 %; Elektrophorese 14 % γ-Globuline; PTZ 96 %;
SGOT 16 mU, SGPT 14 mU.
Histologie: Sklerosierende epitheloidzellige Granulomatose. Außer Verdrängungserscheinungen keine nennenswerten Veränderungen des Leberparenchyms. - Wahrscheinlich M. BOECK. +)
Röntgenologisch: Sichere Varizenbildung nicht nachweisbar.
Laparoskopie: Milztumor, portale Hypertension.
Splenoportographie: Ausgedehnte Kollateralkreisläufe.
Ammoniumbelastung: 155 441 285 193 151 141 γ%

+) Dem Direktor des Pathol. Institutes d. Univ. Würzburg, Herrn Professor Dr. H. -W. Altmann, danke ich für die freundliche Überlassung der histologischen Befunde.

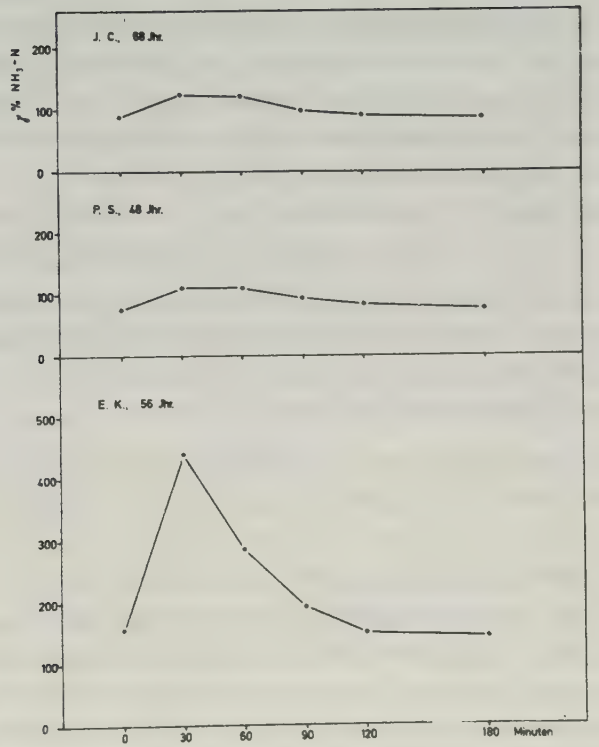


Abb. 9: Ammoniumbelastungskurven der auf S. 34 dargestellten Einzelfälle.

Im Falle J. C. stellten sich splenoportographisch nur geringfügige Kollateralkreisläufe dar, obwohl das klinische Bild und die erheblichen portalen Hypertensionszeichen eine größere Ausdehnung des Kollateralsystems hätten erwarten lassen. Die relativ flache Ammoniumbelastungskurve deckt sich mit diesem Befund.

P. S., unter der Diagnose "Fettleber" laufend, weist widersprüchliche Befunde auf: Normale Funktionswerte einerseits und andererseits laparoskopisch die Anzeichen einer auffallenden portalen Hypertension, röntgenologisch ausgeprägte Oesophagusvarizen. Auch hier stimmt die flache Ammoniumbelastungskurve mit den überraschend geringfügigen Kollateralkreisläufen überein.

Bei E. K. waren die Laborwerte trotz der Schwere des Krankheitsbildes relativ diskret. Röntgenologisch war sichere Varizenbildung nicht nachweisbar. Die splenoportographisch dargestellten Kollateralkreisläufe zwangen zur Einreihung in Gruppe V (hochgradige Kollateralen), die Ammonium-Belastungskurve fiel entsprechend hoch aus.

Einen ungewöhnlichen Verlauf zeigte die Belastungskurve des folgenden Patienten (Abb. 13, S. 45):

G. S., 56 Jhr., Leberzirrhose:

BST 26 %; Elektrophorese 37 % γ-Globuline; PTZ 56 %;
Transaminasen wechselnd stark erhöht (SGOT stärker als SGPT);
Laparoskopie: Deutlich verkleinerte, feinhöckrige Leber. Zahlreiche gestaute Gefäße. Milz etwa dreifach vergrößert. Starke portale Hypertensionszeichen.
Röntgenologisch: Beginnende Varizenbildung im mittleren und distalen Drittel des Oesophagus.
Splenoportographie: Ausgedehnte Kollateralkreisläufe.
Ammoniumbelastung: 200 289 390 495 723 303 γ%.
(Ein über die sonstigen Versuchsbedingungen hinaus nach 225 Min. bestimmter Wert ergab 189 γ%).

Die langsam ansteigende Kurve, die ihren Gipfel erst nach 120 Minuten erreicht und erst nach 225 Minuten wieder am Ausgangswert ankommt, hat Ähnlichkeit mit einer von Kirk (26) mitgeteilten. Sie erschwert bei Gruppe V (hochgradige Kollateralen) die Darstellung des durchschnittlichen Kurvenverlaufs und schlägt sich vor allem in einer unverhältnismäßig breiten Streuung der 120-Minuten-Werte nieder (Abb. 7; Tab. 6).

5. Aussagekraft des Nüchternwertes

Die Nüchternwerte stehen in guter Korrelation zu den Maximalwerten nach NH_3-Belastung (Korrelationskoeffizient = 0,75) (Abb. 10).

Conn findet bei Vergleich des Nüchternwertes mit dem 45-Minuten-Wert nach Ammoniumbelastung eine ähnlich enge Korrelation (Korr.-Koeff. = 0,69). Allerdings liegen unsere Nüchternwerte z.T. wesentlich höher und befinden sich nicht, wie dort, größtenteils im Normbereich.

Da bei normaler Darmflora der Dickdarm die Quelle eines kontinuierlichen Ammoniakstromes in die Pfortader darstellt, muß bei Vorliegen von porto-cavalen Kollateralen auch in nüchternem Zustand ein Teil des dort entstehenden NH_3 an der Leber vorbeifließen und im großen Kreislauf erscheinen. Diese Situation kann durch die Ammoniumbelastung akzentuiert und von der intestinalen Ausgangslage (vorangehende Alimentation, Ausmaß und Art der Darmflora) unabhängig gemacht werden.
Tatsächlich sind, wie bereits unter 2. dargelegt, die Nüchternwerte bei Leberzirrhosen mit porto-cavalen Kollateralkreisläufen signifikant über die der Normalpersonen erhöht ($p < 0,001$). Aus Tabelle 9, S. 33 geht jedoch hervor, daß erst mittelgradige Kollateralkreisläufe gegenüber Leberkrankheiten ohne Kollateralen eine signifikante Differenz des Nüchternwertes erwarten lassen. Eine Signifikanz zwischen benachbarten Gruppen bestand nur zwischen den Gruppen IV und V (mittel- und hochgradige Kollateralkreisläufe).
Die gute Korrelation zwischen Nüchternwert und NH_3-Maximalwert nach Be-

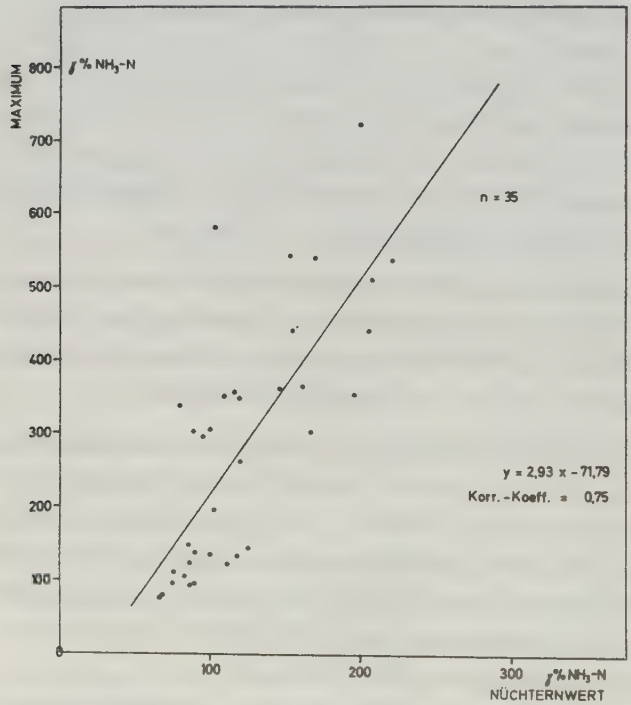


Abb. 10: Lineare Regression zwischen Nüchternwerten und Maximalwerten nach Ammoniumbelastung.

lastung darf also nicht darüber hinwegtäuschen, daß der Nüchternwert zur Erkennung und insbesondere zur Früherkennung porto-cavaler Kollateralen kein Ersatz für die aufwendigere Ammoniumbelastung sein kann.

6. Ammoniumbelastung und Bromthalein-Retention (BST)

Ein Vergleich der maximalen NH_3-Werte nach Belastung mit den innerhalb einer Woche bestimmten Bromthalein-Retentionen bei allen Leberkranken ergab einen Korrelationskoeffizienten von - 0,55.

Die BST-Retention (52) ist abhängig von der Leberfunktion und der hepatozellulären Sekretionsleistung (11). Da die Umleitung eines Teils des portalen Blutflusses über porto-cavale Kollateralkreisläufe auf Kosten der Leberdurchblutung geht, muß auch die BST-Retention in einer gewissen Beziehung zum Ausmaß dieser Kollateralen stehen.

Preshaw u. Mitarb. (47) demonstrierten dies an shuntoperierten Hunden. Dabei fand sich bei Kontrolltieren eine BST von 1,3 %, bei Tieren mit partiellem Shunt von 3,2 % und bei totalem Shunt von 6,1 %. Nach Blockierung eines Teils der hepatozellulären Funktionsreserve mit Tetrachlorkohlenstoff nahm die BST-Retention bei den Tieren mit totalem Shunt viel mehr zu als bei den Kontrolltieren.

Nach Ausschaltung der hepatozellulären Komponente bei erhöhter BST im Gedankenexperiment müßte die Korrelation zwischen BST und Kollateralkreisläufen und damit zwischen BST und Ammoniumbelastung enger werden.

Aus diesem Grunde wurden zu einem weiteren Vergleich mit der Ammoniumbelastung die BST-Werte aus dem Krankheitsverlauf ausgewählt, bei deren Bestimmung die Patienten die niedrigsten Serum-Transaminasen aufwiesen. 2 Patienten, bei denen im Beobachtungszeitraum eine der beiden Transaminasen (SGOT, SGPT) ständig über 100 mU erhöht war, darunter einer mit chronischer Hepatitis, wurden bei diesem Vergleich nicht berücksichtigt. Unter diesen Bedingungen ergab sich zwischen den maximalen Ammoniumwerten nach Belastung und der BST-Retention der weitaus höhere Korrelationskoeffizient von 0,73 (Abb. 11).

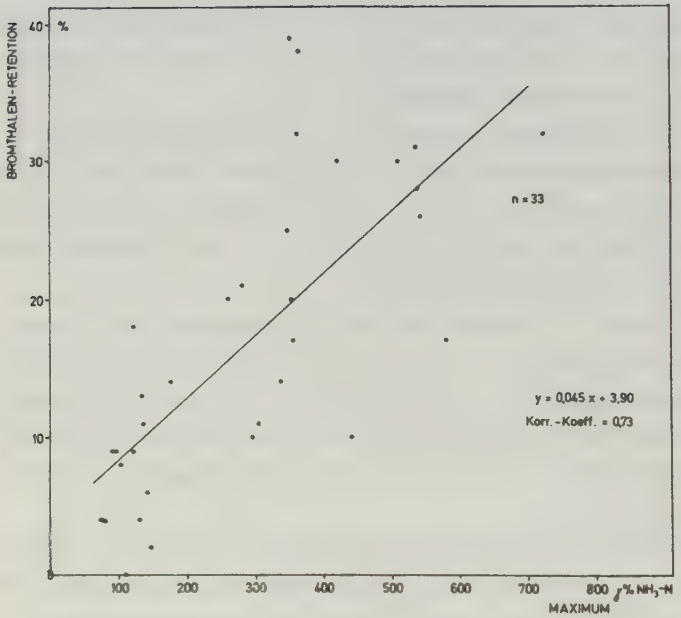


Abb. 11: Lineare Regression zwischen NH_3-Maximum nach Belastung und Bromthalein-Retention. Verwendet wurden die BST-Retentionen, bei deren Bestimmung die Serum-Transaminasen am niedrigsten waren (s. Text).

Conn (11), der unmittelbar nach der venösen NH_3-Entnahme die BST-Retention bestimmt, kommt auf einen Korrelationskoeffizienten von 0,614. Willoughby u.a. (69) stellen eine ähnliche Parallelität zwischen BST-Retention und portalem Druck fest, der seinerseits nach Castell (8) mit dem Maximalwert nach Ammoniumbelastung korreliert.

7. Ammoniumbelastung und Prothrombinzeit (PTZ)

Die überraschend gute Korrelation von 0,77, die sich beim Vergleich zwischen Ammoniumbelastung und Prothrombinzeit ergibt (Abb. 12), muß auf andere Weise erklärt werden.
Da es sich bei Prothrombin um ein Protein handelt, das ebenso wie das Plasma-Albumin in der Leber synthetisiert wird, sind in diesem Zusammenhang 2 Befunde aus der Literatur interessant:
Willoughby (69) beschreibt eine Korrelation zwischen Serumalbumingehalt und portalem Druck, Conn (10) eine solche zwischen Serumalbumin-Gehalt und Ammoniumbelastung.
Dieser Autor spricht die Vermutung aus, daß beide Größen, NH_3-Maximum und Serumalbumin-Gehalt, in keinem ursächlichen Zusammenhang stehen, daß vielmehr portaler Hochdruck und Verschiebung des Proteinspektrums beide Spätfolgen einer Leberschädigung seien. Demnach gebe die Elektrophorese mehr die Chronizität einer Lebererkrankung wieder, zu der auch die Ausbildung der portalen Hypertension in gewisser Beziehung stehe.

8. Ammoniumbelastung nach Prämedikation mit Arginin-Äpfelsäure

Das Präparat "Rocmaline" (R), eine Arginin-Malat-Lösung, soll den Ammoniakumbau zu Harnstoff in der Leber fördern und wird vor allem beim Leberausfallskoma eingesetzt (18, 31, 67, 68). Cachin (7) erprobte die Mi-

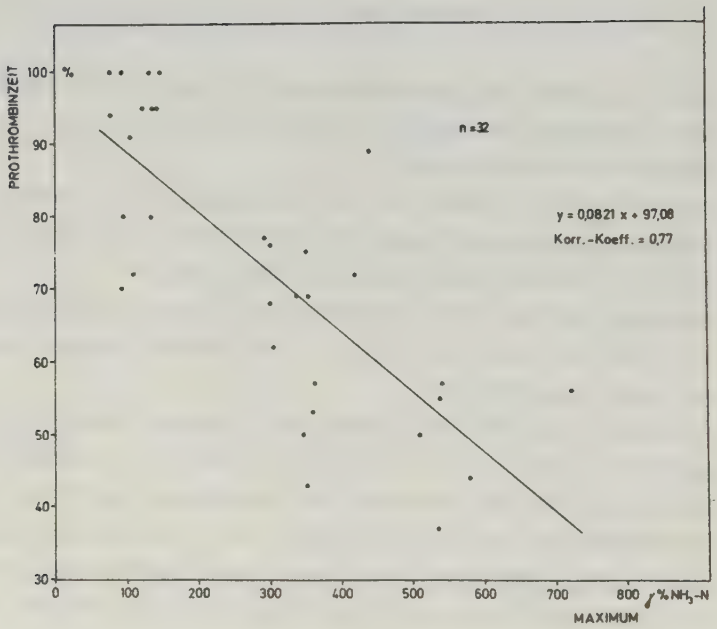


Abb. 12: Lineare Regression zwischen NH_3-Maximum nach Belastung und Prothrombinzeit (PTZ).

schung an Ratten nach Verabreichung einer letalen Dosis NH_4Cl. Während die unbehandelten Tiere ausnahmslos verendeten, überlebten die mit Arginin-Malat vorbehandelten zu 70 %.

Nach dem gleichen Autor soll die Wirkung des Präparates auf verschiedenen biochemischen Mechanismen beruhen (Abb. 1, S. 5):

1. Arginin fördert den Harnstoffzyklus. Im Gegensatz zu Glutamat, das ebenfalls schon zur Senkung des NH_3-Spiegels erprobt wurde (65), besteht hier nicht die Gefahr der NH_3-Freisetzung bei Verabreichung zu hoher Dosen.

2. Die Umwandlung von Malat zu Oxalacetat im Citronensäurezyklus erbringt einen Energiegewinn von 3 ATP und deckt damit gerade den Energiebedarf des Harnstoffzyklus.

3. Die Oxalessigsäure liefert den wichtigen NH_3-Acceptor α-Ketoglutarsäure auf 2 Wegen:
   a. über den Citronensäurezyklus,
   b. durch Transaminierung.

4. Selbst die aus α-Ketoglutarsäure durch NH_3-Aufnahme entstandene Glutaminsäure kann noch unter dem Energieverbrauch von 1 ATP 1 Molekül NH_3 eliminieren, wobei Glutamin entsteht.

Wir wiederholten an 11 Patienten der Gruppen IV und V (mittel- bzw. hochgradige Kollateralen) innerhalb von 1 Woche die Ammoniumbelastung. Dabei wurden vor Beginn der zweiten Belastung 2 Ampullen Rocmaline vorgespritzt und anschließend 500 ml einer Infusionslösung des gleichen Präparates innerhalb von 45 Minuten infundiert. Insgesamt wurden somt 9, 75 g L-Arginin und 8, 75 g D, L-Malat verabreicht (Tab. 10).

Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Kurven konnte bei der geringen Zahl von 11 Fällen nicht errechnet werden.

In 4 Fällen (2, 5, 7, 9) blieb die Kurve auch unter den neuen Bedingungen nahezu unverändert. In 3 Fällen (6, 8, 11) war beim zweiten Versuch bereits der 30-Minuten-Wert deutlich niedriger als ohne Rocmaline (R). In 4 Fällen

(1, 3, 4, 10) wurde der Abfall der Kurve durch die vorherige Rocmaline-Gabe merklich beschleunigt. Besonders eindrucksvoll war dies in den Fällen 2. und 10. (Abb. 13), bei denen die Rückkehr zum Ausgangswert ursprünglich stark verzögert erfolgt war.

Hier könnte neben gesicherten Kollateralkreisläufen eine echte Parenchyminsuffizienz vorgelegen haben, wobei die perorale Verabfolgung von 3 g NH_4Cl die Funktionsreserve der Leber überstieg. In einem solchen Falle mag sich tatsächlich die "Ammoniak-Clearance" der Leber durch eine Unterstützung des Harnstoffzyklus steigern lassen. In anderen Fällen, in denen der Ammoniakspiegel nach steilem Anstieg rasch wieder auf den Ausgangswert zurückfällt, ist anzunehmen, daß das ganze die Leber durchfließende Blut von NH_3 befreit wird, daß also der periphere NH_3-Anstieg ausschließlich von Pfortaderblut herrührt, das den direkten Weg an der Leber vorbei in die Cava genommen hat. In solchen Fällen ist von Arginin-Malat keine Steigerung der NH_3-Entgiftung in der Leber zu erwarten, möglicherweise jedoch eine vermehrte NH_3-Bindung in der Peripherie auf dem Wege

Malat $\longrightarrow$ Oxalacetat $\longrightarrow$ α-Ketoglutarsäure $\longrightarrow$ Glutaminsäure $\longrightarrow$
$\longrightarrow$ Glutamin.

Söllner (60) berichtet über gute Erfolge der Rocmaline-Therapie zur Abdekkung von genormten Eiweißmahlzeiten auch bei kompensierten Leberzirrhosen.

Daß in 5 Fällen der Kurvengipfel nach vorheriger Rocamline-Gabe etwas höher und der periphere NH_3-Anstieg in den ersten 30 Minuten etwas steiler war als ohne diese, dürfte auf die kreislaufbedingte Verbesserung der Resorption nach Infusion von 500 ml Flüssigkeit zurückzuführen sein.

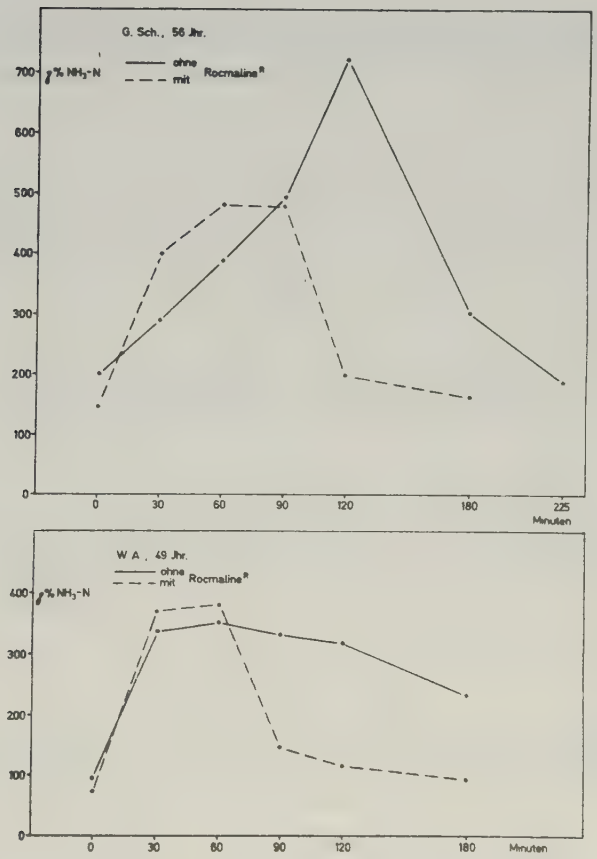


Abb. 13: NH_3-Belastungskurven ohne (——) und mit (---) Prämedikation (Arginin-Malat) bei 2 Patienten (Tab. 10, Nr. 1 und 10).

Tab. 10: Ammoniumbelastungen mit und ohne Rocmaline (R)
(Eingerückte Zahlen: Ammoniumbelastung nach Prämedikation mit Rocmaline (R))

Name	Alter	NH_3-Werte in γ% nüchtern	30 Min.	60 Min.	90 Min.	120 Min.	180 Min.
1. W.A.	49	196	338	353	331	318	232
		173	370	380	146	116	93
2. H.A.	60	161	306	364	290	212	191
		157	296	400	293	198	180
3. G.B.	60	80	250	339	261	212	178
		103	329	330	253	127	100
4. A.E.	32	270	468	720	565	453	374
		203	706	648	497	358	323
5. F.F.	66	110	286	351	239	151	113
		120	324	367	250	169	124
6. M. L.	60	167	302	278	197	162	148
		165	264	225	183	150	123
7. M.M.	47	170	508	540	378	211	218
		140	440	568	381	213	192
8. W.N.	40	103	581	298	196	146	110
		146	409	275	178	134	109
9. T.R.	47	119	297	348	196	163	122
		145	386	303	230	153	130
10. G.S.	56	200	289	390	495	723	303
		146	400	482	480	200	165
11. L.S.	35	116	356	251	160	124	120
		117	270	236	175	125	117
ohne Rocmaline (R)	m	153,8	361,9	384,7	300,7	261,4	181,9
	± σ	±55,2	±107,6	±133,9	±131,3	±180,1	±99,5
mit Rocmaline (R)	m	146,8	381,3	383,1	278,7	176,6	150,5
	± σ	±28,0	±122,3	±135,0	±122,6	±68,7	±65,7

F. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wird über Erfahrungen mit der oralen Ammoniumbelastung berichtet.

1. Bei 48 Normalpersonen ohne Leberkrankheiten, Herz-Kreislauf-Dekompensation oder Rest-N-Erhöhung wurde ein kapillärer Ammoniakgehalt von 79 ± 17 γ% ermittelt.
   Demgegenüber waren die Nüchternwerte bei 28 Leberkranken mit porto-cavalen Kollateralkreisläufen unterschiedlichen Ausmaßes mit 140,1 ± 41,9 γ% signifikant erhöht.

2. Eine orale Belastung mit 3 g Ammoniumchlorid führte bei Normalpersonen zu keinem Anstieg des Ammoniakspiegels im Kapillarblut. Ebenso verhielt sich eine Gruppe von Leberkranken, bei denen splenoportographisch keine porto-cavalen Kollateralen nachgewiesen waren.
   Leberkranke mit splenoportographisch verifizierten porto-cavalen Kollateralkreisläufen wiesen nach der oralen Belastung ausnahmslos einen Anstieg des kapillären NH_3-Spiegels auf, dessen Höhe auch im Einzelfall gut mit dem splenoportographisch objektivierten Ausmaß der Kollateralen übereinstimmte.
   Die Ausgangswerte der Ammoniumbelastungskurven korrelierten eng mit den Maximalwerten (Korr.-Koeff. = 0,75), doch erlauben die Nüchternwerte im Einzelfall keine verbindliche Aussagen über das Vorhandensein oder das Ausmaß eines porto-cavalen Shunts.
   Gut korrelierbar war der maximale NH_3-Wert nach Ammoniumbelastung auch mit der Prothrombinzeit (Korr.-Koeff. = 0,77), sowie mit der Bromthalein-Retention (BST), wenn jeweils die BST-Werte ausgewählt wurden, bei deren Bestimmung die Serumtransaminasen die geringste Erhöhung aufwiesen (Korr.-Koeff. = 0,73).

3. An 11 Patienten mit deutlich pathologischem Ammoniumbelastungstest wurde dieser nach intravenöser Verabreichung des Arginin-Malat-Gemisches "Rocmaline" (R) wiederholt und beide Belastungskurven verglichen.

Dabei ergab sich im Gesamtkollektiv zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Differenz zwischen den Ammoniakwerten mit und ohne Prämedikation, doch konnte gerade in 2 Fällen mit besonders lang anhaltender Hyperammoniämie ein deutlich beschleunigter Rückgang des Ammoniakspiegels nach "Rocmaline" beobachtet werden.

Die orale Ammoniumbelastung, die bei kapillärer Blutentnahme besonders einfach durchzuführen ist, erlaubt nach den vorliegenden Befunden die Aufdeckung von porto-cavalen Kollateralkreisläufen sowie Rückschlüsse auf ihr Ausmaß. Sie kann bei der Indikationsstellung zur laparoskopischen Splenoportographie herangezogen werden, mittels derer diese Kollateralen dann noch zu lokalisieren sind.

Meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. W. Schmitt, danke ich für die freundliche Überlassung des Themas, sein hilfreiches Interesse am Fortgang der Arbeit sowie für die Durchführung und Beurteilung der laparaskopischen Splenoportographien.

Dem Direktor der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg, Herrn Professor Dr. E. Wollheim, schulde ich besonderen Dank für die freundliche Überlassung des Arbeitsplatzes sowie für die Übernahme des Korreferates.

G. LITERATURVERZEICHNIS

1.	BACH, G., W. FRIEDEL, F. H. SCHULZ	Dtsch. Ges.-Wes. 14 (1959) 1655
2.	BESSMAN, S. P., A. N. BESSMAN	J. Clin. Invest. 34 (1955) 622
3.	BESSMAN, S. P., J. E. BRADLEY	New Engl. J. Med. 253 (1955) 1143
4.	BOLLMAN, J. I., F. C. MANN	Am. J. Physiol. 92 (1930) 92
5.	BROMBERG, P. A., E. D. ROBIN, C. E. FORKNER jr.	J. Clin. Invest. 39 (1960) 332
6.	BURCHI, R.	Zit. in: Zbl. Inn. Med. 47 (1927) 80
7.	CACHIN, M.	Presse Méd. 69 (1961) 1473
8.	CASTELL, D. O.	Gastroent. 49 (1965) 539
9.	van CAULAERT, C., C. DEVILLER	Compt. rend. soc. biol. 111 (1932) 50
10.	CONN, H. O.	J. Lab. Clin. Med. 55 (1960) 855
11.	CONN, H. O.	Gastroent. 41 (1961) 97
12.	McDERMOTT jr., W. V.	Surg. Forum 10 (1960) 282
13.	EGENSE, J.	Act. med. scand. 167 (1960) 53
14.	EISEMAN, B., G. M. LINDEMAN, G. M. CLARK	J. Lab. Clin. Med. 48 (1956) 579
15.	FISKE, C. H., H. T. KARSNER, T. HOWARD	J. Biol. Chem. 18 (1914) 381
16.	FOLIN, O., W. DENIS	J. Biol. Chem. 11 (1912) 161
17.	FULD, H.	Klin. Wschr. 12 (1933) 1364
18.	GROS, H.	Med. Welt 1965, 115

19. HAEFELY, W., A. HÜRLIMANN, H. STAUB — Med. Kl. 1962/I, 696

20. HALL, L. M., R. L. METZENBERG, P. P. COHEN — J. Biol. Chem. 230 (1958) 1013

21. HENNRICH, G., H. BREUER — Ärztl. Wschr. 1958, 641

22. ISLAMI, A. H., G. T. PACK, R. R. MILLER, P. VANAMEE, H. T. RANDALL, K. E. ROBERTS — Surgery 39 (1956) 551

23. JONES, M. E., L. SPECTOR, F. LIPMANN — J. Am. Chem. Soc. 77 (1955) 819

24. KARLSON, P. — Kurzes Lehrbuch der Biochemie. 4. Aufl., Stuttgart 1964, 135 ff, 181

25. KELLER, H. — Persönliche Mitteilung

26. KIRK, E. — Act. med. scand. Suppl. 77 (1936)

27. KNAUFF, H. G., D. SEYBOLD, A. KANTERS — Klin. Wschr. 1965, 382

28. KREBS, H. A., H. HENSELEIT — Z. physiol. Chem. 210 (1932) 33

29. KREUTZ, F. H. — Internist 7 (1966) 13

30. KROOK, H. — Act. med. scand., Suppl. 156 (1956) 1

31. KÜHN, H. A. — Beitr. Inn. Med., Stuttgart 1964

32. LICHSTEIN, H. C. — J. Biol. Chem. 177 (1949) 125

33. LEUTHARDT, F. — Lehrbuch der Physiologischen Chemie. 14. Aufl., Berlin 1959, 557 ff.

34. LOEB, R. F., D. W. ATCHLEY, E. M. BENEDICT — J. Biol. Chem. 60 (1924) 491

35. MANN, F. C. — Medicine 6 (1927) 419

36. MARTINI, G. A. — Dtsch. med. Wschr. 86 (1961) 1351

37. MARTINI, G.A., E.A.PHEAR, B.RUEBNER, S.SHERLOCK — Clin.Sci. 16 (1957) 35

38. MARTINI, G.A., G.STROHMEYER, W.DÖLLE — Med.Welt 1959/II, 2549

39. MOZOLOWSKI, W., T.MANN, C.LUTWAK — Biochem.Z. 231 (1931) 290

40. MÜLLER-BEISSENHIRTZ, W., H.KELLER — Klin.Wschr. 1965/I, 43

41. MÜTING, D., H.BUHL, W.ESCHRICH, H.REIKOWSKI — Med.Welt 1966/II, 2288

42. MÜTING, D., H.REIKOWSKI, W.ESCHRICH, H.BUHL, G.A.JUTZLER — Dtsch.med.Wschr. 91 (1966) 1449

43. NASH, T.B., S.R.BENEDICT — J.Biol.Chem. 48 (1921) 463

44. NORDMANN, R. — Die Bedeutung des Arginins und der Äpfelsäure für den Leberstoffwechsel. (Ohne Lit.-Angabe, zur Verfügung gestellt von Fa.HEK, Lübeck)

45. OWEN, E.E., M.P.TYOR, J.F.FLANAGAN, J.N.BERRY — J.Clin.Invest. 39 (1960) 288

46. PARNAS, J.K., W.MOZOLOWSKI, W.LEWINSKI — Biochem.Z. 188 (1927) 15

47. PRESHAW, D.E., A.LARGE, A.F.JOHNSON — Arch.Surg. 62 (1951) 801

48. REICHMAN, S., W.D.DAVIS jr. — Gastroent. 33 (1957) 609

49. RISSEL, E., N.STEFENELLI, F.WEWALKA — Wiener klin.Wschr. 69 (1957) 172

50. ROGER, S., J.STAHL — Compt.rend.soc.biol. 146 (1952) 1786

51. ROGERS, H.J. — Biochem.J. 45 (1949) 87

52. ROSENTHAL, S.M., E.C.WHITE — J.Am.med.Ass. 84 (1925)1112

53. ROUSSELOT, L.M., A.H.MORENO, W.F.PARKE — Ann.Surg. 150 (1959) 282

54. SCHMITT, W., L.PIPPIG, H.BRAUN — Dtsch.med.Wschr. 38 (1964) 1790

55. SCHWARTZ, R., G.P.PHILLIPS, G.I.GABUZDA, C.S.DAVIDSON — J.Lab.Clin.Med. 42 (1953) 499

56. SCHWARZ, H., M.TAUBENHAUS — Biochem.Z. 236 (1931) 474

57. SHERLOCK, S. — Am.J.Med. 24(1958) 805

58. SHERLOCK, S., W.H.J.SUMMERSKILL, L.P.WHITE, E.A.PHEAR — Lancet 1954/II, 453

59. van SLYKE, D.D., R.A.PHILIPPS, P.B.HAMILTON, R.M.ARCHIBALD, P.H.FUTCHER, A.HILLER — J.Biol.Chem. 150 (1943) 481

60. SÖLLNER, E. — Inaugural-Dissertation, in Vorbereitung

61. STAHL, J. — Dtsch.Med.J. 1959, 325

62. WANNAGAT, L. — Klin.Wschr. 33 (1955) 750

63. WANNAGAT, L. — Fortschr.Röntgenstr. 84 (1956) 509

64. WEBSTER, L.T. — Zit.in: J.Lab.Clin.Med. 48 (1956) 954

65. WEBSTER, L.T., C.S.DAVIDSON — J.clin.Invest. 35 (1956) 191

66. WHITE, L.P., E.A.PEAR, W.H.J.SUMMERSKILL, S.SHERLOCK — J.clin.Invest. 34 (1955) 158

67. WILDHIRT, E. — Internist 6 (1965) 439

68. WILDHIRT, E.	Med. Welt 1964, 1678
69. WILLOUGHBY, E.O., D.DAVID, C.W.SMITH, R.C.FRUIN, L.A.BAKER	Gastroent. 47 (1964) 375
70. WOLLHEIM, E.	Z.klin.Med. 116 (1931) 269
71. WOLLHEIM, E.	Arch.klin.Med. 213 (1967) 145
72. WOLLHEIM, E., J.MOELLER	Handb.Inn.Med. Bd.IX, Springer-Verlag 1960
73. WOOD, W.A., J.C.GUNSALUS	J.Biol.Chem. 181 (1949) 171

Lebenslauf

Am 6. Juni 1943 wurde ich als drittes Kind des Assistenzarztes Dr. Franz Lazarus und seiner Ehefrau Anna, geb. Heußler, in Würzburg geboren.

Nach vier Jahren Volksschule von 1949 bis 1953 besuchte ich hier das Humanistische Gymnasium, später "Riemenschneider-Gym - nasium", wo ich im Sommer 1962 die Reifeprüfung ablegte.

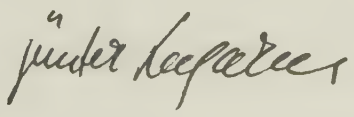
Im WS 1962/63 nahm ich das Studium der Medizin an der Universität Würzburg auf, wo ich im Oktober 1965 die Ärztliche Vorprüfung und im Herbst 1968 die Ärztliche Prüfung jeweils mit der Gesamtnote "sehr gut" ablegte.

Seit Juli 1968 bin ich verheiratet.

Als Medizinalassistent arbeitete ich von Januar bis Juni 1969 an der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg und von Juli bis August 1969 beim Blutspendedienst des Bayerischen Roten Kreuzes.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.



Offset-Druck Gugel, Würzburg
Marcusstraße 10

Offset-Druck Gugel, Würzburg
Marcusstraße 10